

HLA СИСТЕМА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Семенов В.М., Журавлева Л.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Развитие медицины на некотором этапе показало зависимость процессов, протекающих в организме от особенностей генетического строения. Как выяснилось, закономерность этих процессов заложена в структуре молекулы ДНК. Изучая такие закономерности, можно прогнозировать заболевания, определять риск и предрасположенность к данному заболеванию, разрабатывать профилактические мероприятия. Открытие и исследование системы гистосовместимости человека HLA (Human Leukocyte Antigen) является одним из важнейших достижений медицины и биологии XX века.

В последнее время особое внимание исследователей привлекает область HLA-D, так как, по-видимому, именно эта область включает гены иммунного ответа человека (IR - гены), и, возможно, супрессивный ген (IS- ген). В 6 хромосоме между генами I и II классов находятся гены, кодирующие молекулы III класса (которые включают факторы комплемента 2, 4a и 4b) и цитокины TNFальфа и TNFбетта. Структура комплекса HLA является довольно компактной, чем и объясняется относительно редкая частота рекомбинаций.

Одной из наиболее важных проблем современной медицины является прогрессирующий рост инфекционной патологии плода и новорожденного. Инфекционные заболевания выявляют у 50-60% госпитализированных доношенных новорожденных и у 70% недоношенных детей. По результатам вскрытий новорожденных, у 37,5% умерших детей данная патология явилась основной причиной смерти, сопутствовала или осложняла течение основного заболевания. Наряду с острым течением инфекции у ребенка может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса. Установлен широкий спектр клинико-морфологических проявлений HBV- и HCV-инфекций, в патогенезе которых рассматриваются: репликация вирусов в печени и вне ее; гетерогенность генотипов и мутации генома вирусов; иммуногенетическая основа хозяина; прямой цитопатический эффект вирусов и индуцированные ими иммунологические нарушения.

В патогенезе поражения органов, обусловленного HBV и HCV, главным является взаимодействие факторов хозяина и вируса, которое определяет различные клинические исходы этих инфекций: от бессимптомной саморазрешающейся инфекции до хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Факторы хозяина (вероятно, генетические) определяют тот или иной ответ на инфекцию: возможность персистенции, репликации вируса; продукцию антигенов и характер иммунного ответа. HBV- и HCV-инфекция сопровождается специфическим и неспецифическим гуморальным ответом и нарушением клеточного ответа.

Ключевыми факторами, влияющими на прогноз, являются большая вирусная нагрузка при заражении, высокая скорость репликации вируса, тропизм его к антигенпрезентирующим клеткам, устойчивость к иммунному ответу и иммунодефицитное состояние, что в итоге обуславливает высокий уровень

виремии и истощение CD8. Это все определяет неэффективность Т-клеточного ответа хозяина, который и лежит в основе персистенции инфекции, хронизации и прогрессирования вирусного поражения печени. Среди механизмов персистенции вируса большое значение имеет его высокая изменчивость, в частности образование квазиразновидностей и мутантных форм, которые позволяют вирусам ускользать от иммунного надзора хозяина. Сложный комплекс процессов, происходящих при взаимодействии В- и Т-лимфоцитов, гуморальный иммунитет, HLA-система, аутоиммунные процессы и особенности вируса гепатита В определяют характер иммунного ответа и исходы заболевания.

По результатам многочисленных исследований зарегистрирована взаимосвязь между фенотипом HLA с характером иммунного ответа на ВГВ и исходом заболевания. Так, большинству фенотипов HLA соответствует адекватный иммунный ответ с типичным острым течением гепатита В и последующим выздоровлением. В отличие от нормальных клеток печени на поверхности гепатоцитов в районах частичного некроза, вызванного вирусным гепатитом В, наблюдаются HLA молекулы I класса. Синусоидальные линейные клетки, окружающие эти гепатоциты, являются гиперпластичными и дают сильную реакцию на антигены HLA класса II. Некроз единичных клеток при ГВ является результатом прямой цитотоксичности Т-клеток.

При хроническом гепатите В с умеренной активностью выявлена высокая взаимосвязь антигена HLA-B8 с фазой ослабления кининогенеза (92%), что связано со снижением выработки основных его компонентов гепатоцитами при тяжелом течении гепатита и характеризовалось снижением активности кининообразующих компонентов калликреинкининовой системы несмотря на уменьшение ингибиторной и кининазной емкости крови, значительным нарушением структуры калликреина. Анализ распределения тканевых антигенов показал, что при HLA-A1 повышается вероятность развития гепатопривного синдрома, а при HLA-A3, B7 — синдрома мезенхимального воспаления.

В результате проведенного исследования Симмендсом и соавторами (США) выявлена отчетливая связь между клиническим течением хронического гепатита В у детей, определенными тканевыми антигенами системы HLA и нарушениями калликреинкининовой системы, что требует новых подходов к терапии хронического гепатита.

Следовательно, наличие в фенотипе пациента антигенов HLA-B8, B18, B35 и B40 является прогностически значимым фактором риска развития хронического активного гепатита (ХАГ), напротив, антигены HLA-B7 и B17 позволяют прогнозировать малую вероятность развития ХАГ у пациентов, перенесших в анамнезе острый гепатит. Антигены HLA-B18 и B35 являются маркерами риска ХАГ, этиологически связанных с вирусом гепатита В. При наличии в фенотипе HLA-B8 сравнительно редко развиваются HB-вирусные ХАГ и, напротив, часто возникают аутоиммунные или алкогольные гепатиты с переходом в цирроз печени. HLA-B8 и B35 значительно чаще встречаются у больных с высокоактивными, быстропрогрессирующими формами заболевания, тогда как HLA-B18 и B40 — с малоактивными, медленно прогрессирующими.

Овсянникова Е.Г. в 2007 году разработала способ прогнозирования особенностей течения хронического гепатита В у больных гемобластозами путем иммуногенетического исследования, отличающийся тем, что в венозной крови определяют антигены локусов А, В, С системы HLA и при наличии антигена

HLA-B35 прогнозируют хронический гепатит В и гемобластоз, при наличии антигена HLA-B40 прогнозируют хронизацию гепатита В, при наличии гаплотипа A2/B27 прогнозируют резистентность к инфицированию вирусом гепатита В.

Вирус гепатита С вступает в многочисленные взаимодействия с иммунной системой, вызывая большое количество заболеваний предположительно аутоиммунного происхождения, таких как смешанная криоглобулинемия, гломерулонефрит, артрит, тиреоидит и поражения кожи. С другой стороны, большое количество аутоантител наблюдается в процессе гепатита С. Особый интерес представляют печеночно-почечные микросомные антитела, появление которых свидетельствует о том, что лечение интерферонами рискованно. Названные антитела при хроническом гепатите С и аутоиммунном гепатите реагируют на различные антигены. Антитела, связанные с гепатитом С, более разнородны, чем при аутоиммунном гепатите, поскольку могут различать либо структурные, либо линейные ауто-эпитопы на цитохроме P450IID6 (имеющем значительное сходство с белком вируса типа I (IE175) простого герпеса), кроме того, они способны вступать в реакции с другими микросомными белками. Морфологической особенностью гепатита С у детей является большая выраженность цирротических изменений в сравнении с хроническими гепатитами иной этиологии. Гистохимические признаки цирроза при ХГВ выявлены в 9,3%, при ХГД — 53,2%, а при ХГС в 71,5%.

Из представленных данных литературы можно сделать вывод о том, что генетически детерминированные различия в силе иммунного ответа регистрируются в течение всей жизни, а степень реактивности живой системы определяет начало течения и исход заболевания. Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности исследований HLA – системы. Это позволит выявлять «группы риска» при той или иной патологии и проводить профилактику. Дальнейшие разработки должны выявить как новые закономерности связей системы HLA, так подтвердить или опровергнуть старые. Новизна затронутой темы и представляет интерес для изучения.

Литература:

1. Harrison TJ, Zuckerman AJ. Hepatitis B virus antibody escape mutants. // Drug News Perspect 1993; 6: 271–3
2. Hitoshi Tajiri, Yoko Miyoshi, Shunpei Funato et al Prospective study of mother – to – infant transmission of hepatitis C virus // Pediatr Infect Dis J, 2001; 20:10–14
3. Микст-гепатиты у детей /Учебное пособие для врачей. -СПб.-2005.
4. НС-вирусная инфекция у детей и подростков /Учебное пособие. -СПб.-2002.
5. Эколого-эпидемиологические, патогенетические аспекты вирусных гепатитов и принципы эффективной безопасной терапии. /Пособие для врачей под ред Т. В. Сологуб, Л.Г. Горячевой)-М.,2004.